

Ф И З И К А

УДК 51-76; 53.01

DOI: 10.31429/vestnik-18-3-46-55

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЕРОЯТНОСТИ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ПУЗЫРЬКОВ
ДЕНАТУРАЦИИ ПРИ $^2\text{H}/^1\text{H}$ ОБМЕНЕ В МОЛЕКУЛЕ ДНКЕлкина А. А., Малышко В. В., Герасименко Е. О., Литвинов Д. А., Голдобин И. Н.,
Джимак С. С.

В работе методами математического моделирования исследована роль единичных замен протия на дейтерий в образовании пузырьков. Показано, что вероятность образования пузырей определенной длины (от 8 до 27 нуклеотидов) зависит от локализации атома дейтерия в молекуле ДНК и может существенно отличаться от вероятности возникновения открытых состояний в целом. Показано, что изменение вероятности возникновения пузырей ДНК различной длины составляет: уменьшение до 83 % и увеличение до 71 % при замене изотопов водорода в 284-й и 376-й парах азотистых оснований соответственно.

Ключевые слова: дейтерий, математическое моделирование открытых состояний ДНК, ДНК, пузырьки денатурации, водородная связь.

INVESTIGATION OF THE PROBABILITY OF OCCURRENCE OF DENATURATION
BUBBLES DURING $^2\text{H}/^1\text{H}$ EXCHANGE IN A DNA MOLECULEA. A. Elkina^{1,2}, V. V. Malysheko^{2,3}, E. O. Gerasimenko⁴, D. A. Litvinov⁵, I. N. Goldobin⁵,
S. S. Dzhimak^{1,2}¹ Kuban State University, Krasnodar, Russia² Federal Research Center the Southern Scientific Center of the Russian Academy of Sciences,
Rostov-on-Don, Russia³ Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia⁴ Kuban State Technological University, Krasnodar, Russia⁵ MBOU Lyceum No. 4 of the city of Krasnodar, Krasnodar, Russia
e-mail: 013194@mail.ru

Abstract. In this work, the role of single substitutions of protium for deuterium in the formation of bubbles was investigated using the methods of mathematical modeling. It is shown that the probability of the formation of bubbles of a certain length (from 8 to 27 nucleotides) depends on the localization of the deuterium atom in the DNA molecule and can differ significantly from the probability of the appearance of open states in general. It should be noted that, although in most cases the differences in the occurrence of open states in deuterium-free DNA in comparison with the same molecule, which includes a single $^2\text{H}/^1\text{H}$ substitution, is when exposed to E_{cr} (in the range from 270 to $290 \cdot 10^{-25}$ N·m) a fairly low value: the maximum increase in the number of open states was about 4.1 % (when replacing hydrogen isotopes in the 301st pair of nitrogenous bases), a decrease in the number of open states was observed by less than 2.7 % (when replacing hydrogen isotopes in 20th pair of nitrogenous bases); the change in the probability of occurrence of DNA bubbles of various lengths, in turn, was already a significantly more significant value: a decrease to 83 % and an increase to 71 % when replacing hydrogen isotopes in the 284th and 376th pairs of nitrogenous bases, respectively.

Keywords: deuterium, mathematical modeling of open states of DNA, DNA, bubbles of denture, hydrogen bond.

Елкина Анна Анатольевна, младший научный сотрудник Научно-исследовательской части Кубанского государственного университета, старший научный сотрудник лаборатории проблем распределения стабильных изотопов в живых системах Южного научного центра РАН; e-mail: 013194@mail.ru.

Малышко Вадим Владимирович, канд. мед. наук, доцент кафедры общей хирургии Кубанского государственного медицинского университета, научный сотрудник лаборатории проблем распределения стабильных изотопов в живых системах Южного научного центра РАН; e-mail: intro-2@rambler.ru.

Герасименко Евгений Олегович, профессор, д-р техн. наук, профессор кафедры технологии жиров, косметики, товароведения, процессов и аппаратов Кубанского государственного технологического университета; e-mail: rosmarplus@gmail.com.

Литвинов Данил Андреевич, учащийся лица № 4 г. Краснодара; e-mail: litvi2003@gmail.com.

Голдобин Иван Наумович, учащийся лица № 4 г. Краснодара; e-mail: wody04@mail.ru.

Джимак Степан Сергеевич, канд. биол. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории проблем распределения стабильных изотопов в живых системах Южного научного центра РАН, доцент кафедры радиофизики и нанотехнологий Кубанского государственного университета; e-mail: jimack@mail.ru.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ и администрации Краснодарского края в рамках научного проекта №20-41-235002 и государственного задания ЮНЦ РАН (№АААА-А19-119040390083-6).

Введение

Двойная спираль ДНК является прочной структурой, но несмотря на это, в ней возможно расплетение сахаро-фосфатных цепочек. В молекулярной биологии одними из основных процессов являются гибридизация и дегибридизация ДНК. Самопроизвольное возникновение открытых состояний (разрывов водородных связей между парами азотистых оснований) и пузырей (областей с несколькими открытыми состояниями подряд) в физиологическом диапазоне температур происходит крайне редко. Появление пузырей и открытых состояний происходит при репликации, транскрипции, рекомбинации, связывания и восстановления любого фермента на отдельных цепях. Так, например, РНК-полимеразы «читают» одноцепочечную ДНК, в данном случае для инициации транскрипции требуется образование транскрипционного пузыря в начальном участке транскрипции [1].

Кинетика гибридизации ДНК, представляющая очевидный интерес для биологических процессов, описанных ниже, также важна для быстро развивающихся разработок в области бионанотехнологий. Локальные разрывы водородных связей между парами азотистых оснований в дуплексе, обычно называемые пузырьками денатурации, могут наблюдаться при любой температуре, однако при комнатной температуре являются редким явлением, где доля открытых пар оснований в двухцепочечной ДНК составляет 10^{-6} – 10^{-5} для пар А–Т [2], и, вероятно, на порядок меньше для пар G–C [3]. Вероятность их образования (и их размер) возрастает с ростом температуры [4], при этом количество пузырьков увеличивается при приближении к так называемой температуре денатурации или плавления. Из-за неоднородности последовательностей в сегментах с высоким содержанием А–Т наблюдается меньшая стабильность, чем в сегментах с высоким содержанием G–C, первые имеют тенденцию плавиться при более низких температурах [5]. Как следствие, в макромолекуле ДНК могут наблюдаться спонтанные области возникновения открытых состояний при физиологических температурах в участках, богатых А–Т парами из-за тепловых колебаний [6]. Первым этапом перед решением задачи динамики в нуклеосоме или хроматине (где ДНК связана, например, с гистонами) является понимание процессов внутренней динамики ДНК, находящейся в растворе [7].

Попадание атома дейтерия в водородные связи между парами азотистых оснований ДНК может оказывать влияние на термодинамические характеристики как в месте его локализации, так и на отдаленных участках [8]. Произвести оценку этих изменений можно только с помощью математического моделирования. Так, ранее авторами было показано, что атомы дейтерия, попадая в водородные связи между парами азотистых оснований молекулы ДНК, могут оказывать влияние на вероятности возникновения открытых состояний (разрывов водородных связей между основаниями) [9]. Кроме того, в работе [10] доказано, что вероятность возникновения открытых состояний зависит как от концентрации дейтерия в окружающей молекулу жидкой среде, так и от критической энергии разрыва водородных связей.

Известно, что изменение содержания дейтерия в живых системах оказывает влияние на метаболические процессы в них [11–14]. Причем, это касается как повышенных [15, 16], так и пониженных концентраций дейтерия относительно природного уровня [17–23].

Чтобы сделать шаг вперед в процессе физического моделирования структуры ДНК, было разработано множество механических мезоскопических моделей, в которых цепь ДНК рассматривается как прямая цепь масс (точек, сфер или дисков), соединенная линейными или крутильными пружинами. Среди этих моделей следует различать линейные физические модели и нелинейные физические модели. Последние следуют идеям С. Энгланда и его коллег [24], которые занимались изучением отклонений молекул, например, расщепление пар оснований, используя концепции нелинейной физики — солитоны или бризерные моды. Первые работы были посвящены моделям с одним стержнем, в которых потенциал между последовательными мономерами был выбран неквадратичным, как для продольной [25], поперечной [26] или изгибной мод [27]. Однако основной интерес нелинейных моделей заключается в том, что большие отклонения оснований и, следовательно, неспаренность пар оснований, могут быть доступны при надлежащем моделировании взаимодействий между основаниями двух отдельных цепей. Принимая простые двухчастичные потенциалы, аналитические решения возникают в виде солитонов по аналогии с механическими солитонами в цепях маятника, как впервые показали С. Энгландер [24] и А. Скотт [28].

В последние годы разработаны дополнения для вышеописанных моделей [29]. Одним из недостатков этих моделей является то, что не допускаются большие колебания межцепочечного разделения (расстояние между остовами цепей поддерживается постоянным), что затрудняет надлежащее описание всех денатурирующих пузырьков. Кроме того, число эффективных параметров может стать очень большим, когда модель будет изменена, что делает их оценку очень трудной на практике. Поэтому в нашей работе будет использована более приближенная к реальным процессам механическая модель, позволяющая учитывать, как взаимодействие молекулы ДНК с окружающей средой, так и изменение энергии водородных связей между парами азотистых оснований.

Основной целью работы являлось исследование влияния единичных замен протия на дейтерий в молекуле ДНК на вероятность образования пузырьков денатурации. Для моделирования процессов образования открытых состояний и пузырей в двойной спирали ДНК будем использовать механическую модель, описывающую вращательное движение азотистых оснований вокруг сахаро-фосфатной цепочки молекулы ДНК [30, 31].

1. Математическая модель

При построении модели использовали аналогию между молекулой ДНК и механической системой, состоящей из двух цепочек взаимосвязанных маятников: вращающимся маятникам соответствуют азотистые основания, а сахаро-фосфатные цепочки молекулы ДНК — упругой нити, к которой прикреплены эти маятники; водородной связи пары комплементарных азотистых оснований эквивалентна упругая связь соответствующих маятников. Поведение такой механической системы, состоящей из n пар маятников, описывается задачей Коши для системы $2n$ обыкновенных дифференциальных уравнений [32–34].

Эта математическая модель включает уравнения Ньютона:

$$\begin{aligned} I_1^i \frac{d^2 \varphi_1^i(t)}{dt^2} = & \\ = K_1^i [\varphi_1^{i-1}(t) - 2\varphi_1^i(t) + \varphi_1^{i+1}(t)] - & \\ - \delta^i (k_{12}^i R_1^i (R_1^i + R_2^i) \sin \varphi_1^i + & \\ + k_{12}^i R_1^i R_2^i \sin(\varphi_1^i - \varphi_2^i)) + & \\ + F_1^i(t), & \quad (1.1) \end{aligned}$$

$$i = \overline{2, n-1},$$

$$\begin{aligned} I_1^1 \frac{d^2 \varphi_1^1(t)}{dt^2} = K_1^1 [\varphi_1^2(t) - \varphi_1^1(t)] - & \\ - \delta^i (k_{12}^1 R_1^1 (R_1^1 + R_2^1) \sin \varphi_1^1 + & \\ + k_{12}^1 R_1^1 R_2^1 \sin(\varphi_1^1 - \varphi_2^1)) + & \\ + F_1^1(t), & \quad (1.2) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} I_1^n \frac{d^2 \varphi_1^n(t)}{dt^2} = K_1^n [\varphi_1^{n-1}(t) - \varphi_1^n(t)] - & \\ - \delta^i (k_{12}^n R_1^n (R_1^n + R_2^n) \sin \varphi_1^n + & \\ + k_{12}^n R_1^n R_2^n \sin(\varphi_1^n - \varphi_2^n)) + & \\ + F_1^n(t), & \quad (1.3) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} I_2^i \frac{d^2 \varphi_2^i(t)}{dt^2} = & \\ = K_2^i [\varphi_2^{i-1}(t) - 2\varphi_2^i(t) + \varphi_2^{i+1}(t)] + & \\ + \delta^i (k_{12}^i R_2^i (R_1^i + R_2^i) \sin \varphi_2^i - & \\ - k_{12}^i R_1^i R_2^i \sin(\varphi_2^i - \varphi_1^i)) + & \\ + F_2^i(t), & \quad (1.4) \end{aligned}$$

$$i = \overline{2, n-1},$$

$$\begin{aligned} I_2^1 \frac{d^2 \varphi_2^1(t)}{dt^2} = K_2^1 [\varphi_2^2(t) - \varphi_2^1(t)] + & \\ + \delta^i (k_{12}^1 R_2^1 (R_1^1 + R_2^1) \sin \varphi_2^1 - & \\ - k_{12}^1 R_1^1 R_2^1 \sin(\varphi_2^1 - \varphi_1^1)) + & \\ + F_2^1(t), & \quad (1.5) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} I_2^n \frac{d^2 \varphi_2^n(t)}{dt^2} = K_2^n [\varphi_2^{n-1}(t) - \varphi_2^n(t)] + & \\ + \delta^i (k_{12}^n R_2^n (R_1^n + R_2^n) \sin \varphi_2^n - & \\ - k_{12}^n R_1^n R_2^n \sin(\varphi_2^n - \varphi_1^n)) + & \\ + F_2^n(t). & \quad (1.6) \end{aligned}$$

Здесь:

$\varphi_j^i(t)$ — угловое отклонение i -го азотистого основания j -й цепочки, отсчитываемое против часовой стрелки, в момент времени t ;

I_j^i — момент инерции i -го азотистого основания j -й цепочки;

R_j^i — расстояние от центра масс i -го азотистого основания j -й цепочки до сахаро-фосфатной нити;

Таблица 1. Таблица 1. Коэффициенты уравнения (1)–(2)

Тип базы	A	T	G	C
$I \cdot 10^{-44}, kg \cdot m^2$	7,61	4,86	8,22	4,11
$R \text{ \AA}$	5,80	4,80	5,70	4,70
$K \cdot 10^{-18}, J$	2,35	1,61	2,27	1,54
$k_{12}^H \cdot 10^{-2}, N/m$	6,20	6,20	9,60	9,60
$\beta \cdot 10^{-34}, J \cdot s$	4,25	2,91	4,10	2,79

K_j^i — константа, характеризующая крутящий момент i -го участка j -й сахаро-фосфатной цепочки;

k_{12}^i — константа, характеризующая упругие свойства связи i -й пары азотистых оснований;

$F_j^i(t)$ — внешнее воздействие на i -е азотистое основание j -й цепочки в момент времени t ;

n — количество пар азотистых оснований в рассматриваемой системе.

Величина внешнего воздействия принимается равной $F_j^i(t) = -\beta_j^i \frac{d\varphi_j^i}{dt}(t) + F_0 \cos \omega t$, где слагаемое $-\beta_j^i \frac{d\varphi_j^i}{dt}(t)$ моделирует эффекты диссипации, обусловленные взаимодействием с окружающей молекулу ДНК водой, слагаемое $F_0 \cos \omega t$ — внешнее периодическое воздействие.

В уравнениях (1.1)–(1.6) первое слагаемое справа от знака равенство описывает силу, действующую на i -е азотистое основание со стороны сахаро-фосфатной нити, второе слагаемое — силу со стороны комплементарного азотистого основания, третье слагаемое — внешнее воздействие.

Таким образом, уравнения (1.1)–(1.6) позволяют моделировать водородную связь в i -й паре ($\delta^i = 1, k_{12}^i = k_{12}^{H,i}$), дейтериевую ($\delta^i = 1, k_{12}^i = k_{12}^{D,i}$) и разрыв этой связи ($\delta^i = 0$). Будем считать, что разрыв в парах оснований возникает, если потенциальная энергия связи в этих парах превышает некоторое критическое значение $E_{кр}^H$ для водородной связи и $E_{кр}^D$ для дейтериевой, если же потенциальная энергия в паре с разорванной связью меньше критического значения, то связь восстанавливается.

К уравнениям (1.1)–(1.6) добавим начальные условия

$$\varphi_1^i(0) = \varphi_{1,0}^i, \quad \frac{d\varphi_1^i}{dt}(0) = \varphi_{1,1}^i, \quad (1.7)$$

$$\varphi_2^i(0) = \varphi_{2,0}^i, \quad \frac{d\varphi_2^i}{dt}(0) = \varphi_{2,1}^i, \quad (1.8)$$

$$i = \overline{1, n}.$$

Для определённости будем считать, что при $t = 0$ система находится в равновесии, то есть в начальных условиях (1.7)–(1.8)

$$\varphi_{1,0}^i = \varphi_{1,1}^i = \varphi_{2,1}^i = 0, \quad \varphi_{2,0}^i = \pi, \quad i = \overline{1, n}.$$

Задача (1.1)–(1.8) представляет собой задачу Коши для системы $2n$ обыкновенных дифференциальных уравнений. В настоящей работе все исследования проводились на основе численного решения этой системы.

Исследование влияния $^2\text{H}/^1\text{H}$ обмена на образование и динамику открытых состояний будем проводить на примере гена, кодирующего интерферон alpha 17. Для этого гена $n = 980$, значения коэффициентов уравнений (1.1)–(1.6) приведены в табл. 1 (данные взяты из [30]), $F_0 = 0,526 \cdot 10^{-22}$ Дж, $\omega = 0,4 \cdot 10^{12}$ с $^{-1}$.

Считаем, что $E_{KP}^D = k^D \cdot E_{KP}^H$, $k_{12}^{D,i} = k^D \cdot k_{12}^{H,i}$, если одна из водородных связей в i -й паре оснований заменена на дейтериевую, $k^D = 1,05$. Значение коэффициента k^D выберем с учетом того, что дейтериевая связь на 5 % прочнее водородной. Порядок критической энергии E_{KP}^H согласован с экспериментальными данными из работы.

Вероятность p_l возникновения пузырьков денатурации длины l в молекуле ДНК вычислим на основе численного решения задачи (1.1)–(1.8). Для этого на временном отрезке $[0, T]$ построим множество точек $t_j = j\tau$, $j = \overline{1, m}$, где $\tau = T/m$. Вычислим при $t = t_j$ отношение q_j^l количества пар оснований с разорванной связью, содержащихся в пузырях длины l , к общему количеству пар оснований n ; тогда вероятность p_l равна среднему арифметическому по точкам t_j значению этих

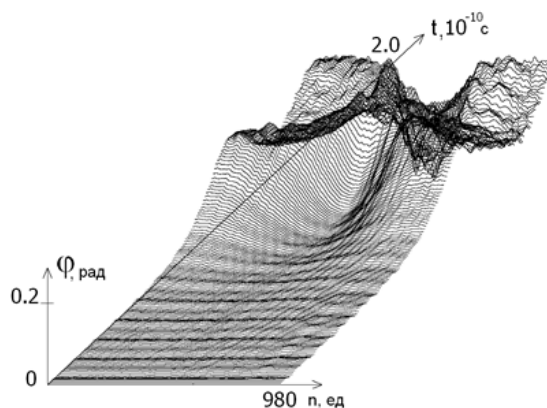


Рис. 1. Графики угловых отклонений 1-й цепи азотистых оснований двухцепочечной молекулы за период времени: $[0, t = 2,0 \cdot 10^{-10} \text{ с}]$

Таблица 2. Значения вероятностей образования открытых состояний при различных $E_{\text{кр}}^H$

$E \cdot 10^{-25} \text{ Н}\cdot\text{м}$	P_0	P_{020}	P_{284}	P_{301}	P_{353}	P_{376}
270	0,0173477	0,0178338	0,0178174	0,0169029	0,0168469	0,0170676
280	0,0132254	0,0132540	0,0133761	0,0127093	0,0131500	0,0130869
290	0,0106987	0,0108056	0,0108302	0,0108006	0,0107960	0,0106176

отношений (1.9)

$$p_l = \left(\sum_{j=1}^m q_j^l \right) / m. \quad (1.9)$$

Для исследования влияния $^2\text{H}/^1\text{H}$ обмена на возникновение зон открытых состояний выбирались несколько точек локализации дейтерия, приводящие к наибольшим отличиям вероятности возникновения открытых состояний по сравнению с молекулой ДНК, не содержащей атомов дейтерия.

Задача (1.1)–(1.8) решалась методом Рунге-Кутты 4-го порядка при $T = 2,0 \cdot 10^{-10} \text{ с}$, $\tau = 0,00000625 \cdot 10^{-10} \text{ с}$.

2. Результаты и обсуждение

В качестве примера, на рис. 1 представлены графики угловых отклонений азотистых оснований в течение периода времени $[0, t = 2,0 \cdot 10^{-10} \text{ с}]$ 1-й цепи двухцепочечной молекулы.

Для расчетов величины вероятности возникновения пузырей при попадании атома дейтерия в водородные связи между парами азотистых оснований выбирали несколько точек его локализации с наибольшим отличием вероятности возникновения открытых состояний от P_0 — вероятности возникновения открытых состояний, когда в системе отсутству-

ют атомы дейтерия. Выбранные номера точек локализации и соответствующие им вероятности возникновения открытых состояний при различных энергиях разрыва водородной связи представлены в табл. 2.

Исходя из приведенных в табл. 2 данных, получаем следующие соотношения P_0/P_i :

1) при $E = 270 \cdot 10^{-25} \text{ Н}\cdot\text{м}$: $P_0/P_{020} = 0,973$; $P_0/P_{284} = 0,974$; $P_0/P_{301} = 1,026$; $P_0/P_{353} = 1,03$; $P_0/P_{376} = 1,016$;

2) при $E = 280 \cdot 10^{-25} \text{ Н}\cdot\text{м}$: $P_0/P_{020} = 0,998$; $P_0/P_{284} = 0,989$; $P_0/P_{301} = 1,041$; $P_0/P_{353} = 1,006$; $P_0/P_{376} = 1,011$;

3) при $E = 290 \cdot 10^{-25} \text{ Н}\cdot\text{м}$: $P_0/P_{020} = 0,99$; $P_0/P_{284} = 0,988$; $P_0/P_{301} = 0,990$; $P_0/P_{353} = 0,991$; $P_0/P_{376} = 1,008$.

В результате чего можно сделать вывод о том, что максимальное увеличение количества открытых состояний было около 4,1 % (при замене изотопов водорода в 301-й паре азотистых оснований при $E = 280 \cdot 10^{-25} \text{ Н}\cdot\text{м}$), уменьшение количества открытых состояний наблюдалось менее чем на 2,7 % (при замене изотопов водорода в 20-й паре азотистых оснований при $E = 270 \cdot 10^{-25} \text{ Н}\cdot\text{м}$)

В табл. 3 для различных энергий разрыва водородной связи между парами азотистых оснований в молекуле ДНК рассчитаны вероятности образования пузырей различной длины при наличии и отсутствии атома дейтерия в водородных связях. Здесь i — номер

Таблица 3. Вероятность образования пузырей при различной локализации атома дейтерия для разных энергий разрыва водородной связи

$E \cdot 10^{-25}$ Н·м	Длина пузыря	P_0	i	P_i	P_0/P_i
270	21	0,0002338	20	0,0001488	1,571
	24	0,0001073	284	0,0000587	1,828
	8	0,0004390	301	0,0004857	0,904
	15	0,0000446	353	0,0000685	0,651
	16	0,0000951	376	0,0001476	0,644
280	12	0,0002017	20	0,0001954	1,032
	17	0,0001072	284	0,0000971	1,104
	27	0,0000789	301	0,0000984	0,801
	13	0,0000812	353	0,0001565	0,519
	15	0,0001369	376	0,0000937	1,461
290	24	0,0000079	20	0,0000276	0,286
	15	0,0000434	284	0,0000300	1,447
	12	0,0002139	301	0,0001947	1,098
	17	0,0000426	353	0,0000267	1,595
	27	0,0000702	376	0,0002460	0,284

пары оснований, между которыми одна из водородных связей заменена на дейтериевую, P_0 — вероятность возникновения пузыря данной длины в отсутствии атомов дейтерия, P_i — вероятность образования пузыря данной длины при наличии атома дейтерия в водородных связях в i -й паре оснований, P_0/P_i — отношение.

Из табл. 2 и 3 видно, что соотношение P_0/P_i (для пузырей определенной длины) для конкретных P_i может значительно отличаться от вероятности возникновения открытых состояний. Если попадание атома дейтерия приводит к уменьшению открытых состояний, то не обязательно, что вероятность возникновения пузырей всех длин также уменьшится. Например, для $E = 270 \cdot 10^{-25}$ Н·м отношение вероятностей возникновения открытых состояний $P_0/P_{376} = 1,016$, а для пузырей длиной 16 отношение $P_0/P_{376} = 0,644$. Для той же энергии $P_0/P_{20} = 0,973$, а для пузырей длиной 21 отношение $P_0/P_{20} = 1,571$. При анализе полученных данных установлено, что замена изотопа водорода в 284-й паре приводит к уменьшению вероятности возникновения пузырьков денатурации ДНК до 83 % и к увеличению до 71 % при внедрении атома дейтерия в 376-ю пару азотистых оснований.

Таким образом, внедрение дейтерия влияет на образование пузырей определенной длины в большей степени, чем на образование открытых состояний.

Заключение

В работе методами математического моделирования исследована роль единичных замен протия на дейтерий в образовании пузырей открытых состояний. Показано, что вероятность образования пузырей определенной длины зависит от локализации атома дейтерия в молекуле ДНК и может существенно отличаться от вероятности возникновения открытых состояний в целом.

Показано, что образование открытых состояний было более отчетливым при $E = 270 \cdot 10^{-25}$ Н·м, а образование пузырьков длиной от 17 до 27 нуклеотидов чаще наблюдалось при $E = 290 \cdot 10^{-25}$ Н·м и $E = 290 \cdot 10^{-25}$ Н·м. Последнее также указывает на то, что однократная замена протия дейтерием в определенных (критических) участках ДНК способна ускорить или замедлить считывание генетической информации из-за изменения скорости разрывов водородных связей между конкретными парами азотистых оснований. Кроме того, в зависимости от внешних условий замены $^2\text{H}/^1\text{H}$ могут уменьшать или увеличивать скорость транскрипции за счет изменения пространственного натяжения в молекуле двойной спирали ДНК по мере того, как скорость открытия пузырька денатурации уменьшается или увеличивается. Все это может привести к заметному изменению аффинности промоторных участков молекулы ДНК (прежде всего термодинамических показателей в точках связывания) с

конкретными ферментами, например, на стадии инициации взаимодействия промотора с ДНК-зависимой РНК полимеразы и других факторов транскрипции белков или при изменении скорости взаимодействия ДНК с ферментами ее системы репарации, что может привести, например, к увеличению вероятности появления мутаций в организме при замедлении этого взаимодействия.

Установлено, что присутствие дейтерия в молекуле ДНК приводит как к увеличению до 71 %, так и уменьшению до 83 % вероятности возникновения областей денатурации различной длины.

Литература

1. *Grinevich A.A., Yakushevich L.V.* The influence of the DNA torque on the dynamics of transcription bubbles in plasmid PTTQ18 // *Journal of Theoretical Biology*. 2018. Vol. 453. P. 68–77. DOI: 10.1016/j.jtbi.2018.04.036
2. *von Hippel P.H., Johnson N.P., Marcus A.H.* Fifty years of DNA “breathing”: reactions on old and new approaches // *Biopolymers*. 2013. Vol. 99. Iss. 12. P. 923–954. DOI: 10.1002/bip.22347
3. *Krueger A., Protozanova E., Frank-Kamenetskii M.D.* Sequence-dependent basepair opening in DNA double helix // *Biophysical Journal*. 2006. Vol. 90. Iss. 9. P. 3091–3099. DOI: 10.1529/biophysj.105.078774
4. *Grinevich A.A., Yakushevich L.V.* On the modeling of the motion of a transcription bubble under constant torque // *Biophysics*. 2016. Vol. 61. Iss. 4. P. 539–546. DOI: 10.1134/S0006350916040126
5. *Poptsova M.S., Il'icheva I.A., Nechipurenko D.Y., Panchenko L.A., Khodikov M.V., Oparina N.Y., Polozov R.V., Nechipurenko Y.D., Grokhovskiy S.L.* Non-random DNA fragmentation in next-generation sequencing // *Scientific Reports*. 2014. Vol. 4. P. 4532.
6. *Shigaev A.S., Ponomarev O.A., Lakhno V.D.* Theoretical and experimental investigations of DNA open states // *Mathematical Biology and Bioinformatics*. 2013. Vol. 8. Iss. 2. P. 553–664. DOI: 10.17537/2018.13.t162
7. *Manghi M., Destainville N.* Physics of base-pairing dynamics in DNA // *Physics Reports*. 2016. Vol. 631. P. 1–41. DOI: 10.1016/j.physrep.2016.04.001
8. *Basov A., Drobotenko M., Svidlov A., Gerasimenko E., Malyshko V., Elkina A., Baryshev M., Dzhimak S.* Inequality in the frequency of the open states occurrence depends on single $^2\text{H}/^1\text{H}$ replacement in DNA // *Molecules*. 2020. Vol. 25. Iss. 16. P. 3753. DOI: 10.3390/molecules25163753
9. *Джимак С.С., Свидлов А.А., Басов А.А., Барышев М.Г., Дроботенко М.И.* Влияние единичных замен протия на дейтерий в молекуле ДНК на возникновение открытых состояний // *Биофизика*. 2018. Т. 63. № 4. С. 643–647. DOI: 10.1134/S0006302918040026
10. *Dzhimak S.S., Drobotenko M.I., Basov A.A., Svidlov A.A., Fedulova L.V., Lyasota O.M., Baryshev M.G.* Mathematical Modeling of Open State in DNA Molecule Depending on the Deuterium Concentration in the Surrounding Liquid Media at Different Values of Hydrogen Bond Disruption Energy // *Doklady Biochemistry and Biophysics*. 2018. Vol. 483. P. 359–362. DOI: 10.1134/S1607672918060169.
11. *Halenova T., Zlatskiy I., Syroeshkin A., Maximova T., Pleteneva T.* Deuterium-depleted water as adjuvant therapeutic agent for treatment of diet-induced obesity in rats // *Molecules*. 2020. Vol. 25. № 1. P. 23. DOI: 10.3390/molecules25010023
12. *Козин С.В., Кравиц А.А., Елкина А.А., Злыщева Э.И., Барышева Е.В., Шурыгина Л.В., Мусеев А.В., Барышев М.Г.* Изотопное замещение дейтерия на протий в тканях головного мозга крыс изменяет его резистентность к гипоксии // *Биофизика*. 2019. Т. 64. № 2. С. 362–370. DOI: 10.1134/S0006302919020169
13. *Basov A., Fedulova L., Vasilevskaya E., Dzhimak S.* Possible mechanisms of biological effects observed in living systems during $^2\text{H}/^1\text{H}$ isotope fractionation and deuterium interactions with other biogenic isotopes // *Molecules*. 2019. Vol. 24. Iss. 22. P. 4101. DOI: 10.3390/molecules24224101
14. *Яглова Н.В., Обернихин С.С., Тимохина Е.П., Яглов В.В.* Реакция гипофизарно-тиреоидной оси на кратковременное изменение содержания дейтерия в организме // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2021. Т. 171. № 2. С. 232–234. DOI: 10.47056/0365-9615-2021-171-2-232-234
15. *Лобышев В.И., Калинин Л.П.* Изотопные эффекты D_2O в биологических системах. М.: Наука, 1978.
16. *Kosenkov A.V., Gulyaev M.V., Lobyshev V.I., Yusubalieva G.M., Baklaushev V.P.* The reversible effect of deuteration on tissue fluid and biopolymers in normal and tumor tissues of mice // *Biophysics*. 2018. Vol. 63. № 5. P. 820–824. DOI: 10.1134/S0006350918050111
17. *Лобышева Н.В., Нестеров С.В., Скоробогатова Ю.А., Лобышев В.И.* Функциональная активность митохондрий в водной среде с уменьшенным содержанием дейтерия // *Биофизика*. 2020. Т. 65. № 2. С. 315–319. DOI: 10.31857/S0006302920020131
18. *Zlatskiy I., Pleteneva T., Skripnikov A., Grebennikova T., Maksimova T., Antipova N., Levitskaya O., Makarova M., Selivanenko I., Syroeshkin A.* Dependence of Biocatalysis on D/H Ratio: Possible Fundamental Differences for High-Level Biological Taxons // *Molecules*. 2020. Vol. 25. P. 4173. DOI:

- 10.3390/molecules25184173
19. Козин С.В., Кравцов А.А., Туроверов К.К., Фонин А.В., Чихиржина Е.В., Малышко В.В., Моисеев А.В., Чуржина А.В. Изменение функциональной активности пероксидазы хрена и бычьего сывороточного альбумина в средах с различным изотопным $^2\text{H}/^1\text{H}$ составом // Биофизика. 2020. Т. 65. № 2. С. 229–236. DOI: 10.31857/S0006302920020039
 20. Zhang X., Gaetani M., Chernobrovkin A., Zubarev R.A. Anticancer effect of deuterium depleted water - Redox disbalance leads to oxidative stress // Molecular and Cellular Proteomics. 2019. Vol. 18. № 12. P. 2373–2387. DOI: 10.1074/mcp.RA119.001455
 21. Yaglova N.V., Obernikhin S.S., Yaglov V.V., Nazimova S.V. Time-dependent effect of deuterium depletion on tumor growth and metastasis // Russian Open Medical Journal. 2020. Vol. 9. Iss. 2. P. e0210.
 22. Basov A.A., Kozin S.V., Bikov I.M., Popov K.A., Moiseev A.V., Elkina A.A., Dzhimak S.S. Changes in prooxidant-antioxidant system indices in the blood and brain of rats with modelled acute hypoxia which consumed a deuterium-depleted drinking diet // Biology Bulletin. 2019. Vol. 46. Iss. 6. P. 531–535. DOI: 10.1134/S1062359019060049
 23. Яглова Н.В., Обернихин С.С., Тимохина Е.П., Дуатронтова М.А., Дуатронтов М.Е., Яглов В.В. Влияние уменьшения поступления дейтерия в организм на процессы терморегуляции // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2021. Т. 171. № 5. С. 538–542.
 24. Englander S.W., Kallenbach N.R., Heeger A.J., Krumhansl J.A., Litwin A. Nature of the open state in long polynucleotide double helices: possibility of soliton excitations // PNAS. 1980. Vol. 77. Iss. 12. P. 7222–7226. DOI: 10.1073/pnas.77.12.7222
 25. Muto V., Scott A.C., Christiansen P.L. Microwave and thermal generation of solitons in DNA // Journal de Physique Colloques. 1989. Vol. 50. P. 217–222.
 26. Christiansen P.L., Lomdahl P.C., Muto V. On a Toda lattice model with a transversal degree of freedom // Nonlinearity. 1990. Vol. 4. P. 477–501.
 27. Ichikawa Y.H., Konno K., Wadati M. Non-linear transverse oscillation of elastic beam under tension // Journal of the Physical Society. 1981. Vol. 50. P. 1799–1802.
 28. Scott A.C. A nonlinear Klein-Gordon equation // American Journal of Physics. 1969. Vol. 37. P. 52–61.
 29. Gaeta G. Solitons in the Yakushevich model of DNA beyond the contact approximation // Physical Review E. 2006. Vol. 74. P. 021921. DOI: 10.1103/PhysRevE.74.021921
 30. Yakushevich L.V., Krasnobaeva L.A. Forced Oscillations of DNA Bases // Biophysics. 2016. Vol. 61. Iss. 2. P. 241–250.
 31. Джимак С.С., Дроботенко М.И., Басов А.А., Свидлов А.А., Барышев М.Г. Математическое моделирование учета открытых состояний в зависимости от $^2\text{H}/^1\text{H}$ соотношения в двухцепочечной молекуле ДНК // Математическая биология и биоинформатика. 2019. Т. 14. Iss. 2. С. 612–624. DOI: 10.17537/2019.14.612
 32. Дроботенко М.И., Джимак С.С., Свидлов А.А., Басов А.А., Лясота О.М., Барышев М.Г. Математическая модель двухцепочечной молекулы ДНК с учетом открытых состояний // Биофизика. 2018. Т. 63. № 2. С. 258–264.
 33. Yakushevich L. On the mechanical analogue of DNA // Journal of Biological Physics. 2017. Vol. 43. Iss. 1. P. 113–125. DOI: 10.1007/s10867-016-9437-0
 34. Джимак С.С., Свидлов А.А., Барышев М.Г., Дроботенко М.И., Елкина А.А. Расчёт вероятности возникновения пузырьков денатурации в молекуле ДНК. Свидетельство о государственной регистрации программы ЭВМ № 2021618296. Опубликовано: 25.05.2021.

References

1. Grinevich, A.A., Yakushevich, L.V. The influence of the DNA torque on the dynamics of transcription bubbles in plasmid PTTQ18. *Journal of Theoretical Biology*, 2018, vol. 453, pp. 68–77. DOI: 10.1016/j.jtbi.2018.04.036
2. Hippel, von, P.H., Johnson, N.P., Marcus A.H. Fifty years of DNA “breathing”: reactions on old and new approaches. *Biopolymers*, 2013, vol. 99, iss. 12, pp. 923–954. DOI: 10.1002/bip.22347
3. Krueger, A., Protozanova, E., Frank-Kamenetskii, M.D. Sequence-dependent basepair opening in DNA double helix. *Biophysical Journal*, 2006, vol. 90, iss. 9, pp. 3091–3099. DOI: 10.1529/biophysj.105.078774
4. Grinevich, A.A., Yakushevich, L.V. On the modeling of the motion of a transcription bubble under constant torque. *Biophysics*, 2016, vol. 61, iss. 4, pp. 539–546. DOI: 10.1134/S0006350916040126
5. Poptsova, M.S., Il'icheva, I.A., Nechipurenko, D.Y., Panchenko, L.A., Khodikov, M.V., Oparina, N.Y., Polozov, R.V., Nechipurenko, Y.D., Grokhovskiy, S.L. Non-random DNA fragmentation in next-generation sequencing. *Scientific Reports*, 2014, vol. 4, pp. 4532.
6. Shigaev, A.S., Ponomarev, O.A., Lakhno, V.D. Theoretical and experimental investigations of DNA open states. *Mathematical Biology and Bioinformatics*, 2013, vol. 8, iss. 2, pp. 553–664. DOI: 10.17537/2018.13.t162
7. Manghi, M., Destainville, N. Physics of base-pairing dynamics in DNA. *Physics Reports*, 2016, vol. 631, pp. 1–41. DOI: 10.1016/j.physrep.2016.04.001

8. Basov, A., Drobotenko, M., Svidlov, A., Gerasimenko, E., Malyshko, V., Elkina, A., Baryshev, M., Dzhimak, S. Inequality in the frequency of the open states occurrence depends on single $^2\text{H}/^1\text{H}$ replacement in DNA. *Molecules*, 2020, vol. 25, iss. 16, p. 3753. DOI: 10.3390/molecules25163753
9. Dzhimak, S.S., Svidlov, A.A., Basov, A.A., Baryshev, M.G., Drobotenko, M.I. Vliyanie edinichnykh zamen protiya na deyteriy v molekule DNK na vznikovnenie otkrytykh sostoyaniy [Influence of single substitutions of protium for deuterium in the DNA molecule on the occurrence of open states]. *Biofizika* [Biophysics], 2018, vol. 63, no. 4, pp. 643–647. DOI: 10.1134/S0006302918040026 (In Russian)
10. Dzhimak, S.S., Drobotenko, M.I., Basov, A.A., Svidlov, A.A., Fedulova, L.V., Lyasota, O.M., Baryshev, M.G. Mathematical Modeling of Open State in DNA Molecule Depending on the Deuterium Concentration in the Surrounding Liquid Media at Different Values of Hydrogen Bond Disruption Energy. *Doklady Biochemistry and Biophysics*, 2018, vol. 483, pp. 359–362. DOI: 10.1134/S1607672918060169.
11. Halenova, T., Zlatskiy, I., Syroeshkin, A., Maximova, T., Pleteneva, T. Deuterium-depleted water as adjuvant therapeutic agent for treatment of diet-induced obesity in rats. *Molecules*, 2020, vol. 25, no. 1, p. 23. DOI: 10.3390/molecules25010023
12. Kozin, S.V., Kravtsov, A.A., Elkina, A.A., Zlishcheva, E.I., Barysheva, E.V., Shurygina, L.V., Moiseev, A.V., Baryshev, M.G. Izotopnoe zameshchenie deyteriya na protiy v tkanyakh golovnoy mozga krysy izmenyaet ego rezistentnost' k gipoksii [Isotopic substitution of protium for deuterium in rat brain tissues changes its resistance to hypoxia]. *Biofizika*, [Biophysics], 2019, vol. 64, no 2, pp. 362–370. DOI: 10.1134/S0006302919020169 (In Russian)
13. Basov, A., Fedulova, L., Vasilevskaya, E., Dzhimak, S. Possible mechanisms of biological effects observed in living systems during $^2\text{H}/^1\text{H}$ isotope fractionation and deuterium interactions with other biogenic isotopes. *Molecules*, 2019, vol. 24, iss. 22, p. 4101. DOI:10.3390/molecules24224101
14. Yaglova, N.V., Obernikhin, S.S., Timokhina, E.P., Yaglov, V.V. Reaktsiya gipofizarnotireoidnoy osi na kratkovremennoe izmenenie soderzhaniya deyteriya v organizme [The reaction of the pituitary-thyroid axis to a short-term change in the content of deuterium in the body]. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny* [Bulletin of Experimental Biology and Medicine], 2021, vol. 171, no. 2, pp. 232–234. DOI: 10.47056/0365-9615-2021-171-2-232-234 (In Russian)
15. Lobyshev, V.I., Kalinichenko, L.P. *Izotopnye efekty D₂O v biologicheskikh sistemakh* [Isotope effects of D₂ O in biological systems]. Nauka, Moscow, 1978. (In Russian)
16. Kosenkov, A.V., Gulyaev, M.V., Lobyshev, V.I., Yusubalieva, G.M., Baklaushev, V.P. The reversible effect of deuteration on tissue fluid and biopolymers in normal and tumor tissues of mice. *Biophysics*, 2018, vol. 63, no. 5, pp. 820–824. DOI: 10.1134/S0006350918050111
17. Lobysheva, N.V., Nesterov, S.V., Skorobogatova, Yu.A., Lobyshev, V.I. Funktsional'naya aktivnost' mitokhondriy v vodnoy srede s umen'shennym soderzhaniey deyteriya [Functional activity of mitochondria in an aquatic environment with a reduced deuterium content]. *Biofizika* [Biophysics], 2020, vol. 65, no. 2, pp. 315–319. DOI: 10.31857/S0006302920020131 (In Russian)
18. Zlatskiy, I., Pleteneva, T., Skripnikov, A., Grebennikova, T., Maksimova, T., Antipova, N., Levitskaya, O., Makarova, M., Selivanenko, I., Syroeshkin, A. Dependence of Biocatalysis on D/H Ratio: Possible Fundamental Differences for High-Level Biological Taxons. *Molecules*, 2020, vol. 25, p. 4173. DOI: 10.3390/molecules25184173
19. Kozin, S.V., Kravtsov, A.A., Turoverov, K.K., Fonin, A.V., Chikhirzhina, E.V., Malyshko, V.V., Moiseev, A.V., Churkina, A.V. Izmenenie funktsional'noy aktivnosti peroksidazy khrena i bych'ego syvorotochnogo al'bmina v sredakh s razlichnym izotopnym $^2\text{H}/^1\text{H}$ sostavom [Changes in the functional activity of horseradish peroxidase and bovine serum albumin in media with different isotopic $^2\text{H}/^1\text{H}$ composition]. *Biofizika* [Biophysics], 2020, vol. 65, no. 2, pp. 229–236. DOI: 10.31857/S0006302920020039 (In Russian)
20. Zhang, X., Gaetani, M., Chernobrovkin A., Zubarev, R.A. Anticancer effect of deuterium depleted water - Redox disbalance leads to oxidative stress. *Molecular and Cellular Proteomics*, 2019, vol. 18, no. 12, pp. 2373–2387. DOI: 10.1074/mcp.RA119.001455
21. Yaglova, N.V., Obernikhin, S.S., Yaglov, V.V., Nazimova, S.V. Time-dependent effect of deuterium depletion on tumor growth and metastasis. *Russian Open Medical Journal*, 2020, vol. 9, iss. 2, p. e0210.
22. Basov, A.A., Kozin, S.V., Bikov, I.M., Popov, K.A., Moiseev, A.V., Elkina, A.A., Dzhimak, S.S. Changes in prooxidant-antioxidant system indices in the blood and brain of rats with modelled acute hypoxia which consumed a deuterium-depleted drinking diet. *Biology Bulletin*, 2019, vol. 46, iss. 6, pp. 531–535. DOI: 10.1134/S1062359019060049
23. Yaglova, N.V., Obernikhin, S.S., Timokhina, E.P., Diatroptova, M.A., Diatroptov, M.E., Yaglov, V.V. Vliyanie umen'sheniya postupleniya deyteriya v organizm na protsessy termoregulyatsii [The effect of a decrease in the intake of deuterium in the body on the processes of thermoregulation]. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny* [Bulletin of Experimental

- Biology and Medicine], 2021, vol. 171, no. 5, pp. 538–542. (In Russian)
24. Englander, S.W., Kallenbach, N.R., Heeger, A.J., Krumhansl, J.A., Litwin, A. Nature of the open state in long polynucleotide double helices: possibility of soliton excitations. *PNAS*, 1980, vol. 77, iss. 12, pp. 7222–7226. DOI: 10.1073/pnas.77.12.7222
 25. Muto, V., Scott, A.C., Christiansen, P.L. Microwave and thermal generation of solitons in DNA. *Journal de Physique Colloques*, 1989, vol. 50, pp. 217–222.
 26. Christiansen, P.L., Lomdahl, P.C., Muto, V. On a Toda lattice model with a transversal degree of freedom. *Nonlinearity*, 1990, vol. 4, pp. 477–501.
 27. Ichikawa, Y.H., Konno, K., Wadati, M. Nonlinear transverse oscillation of elastic beam under tension/ *Journal of the Physical Society*, 1981, vol. 50, pp. 1799–1802.
 28. Scott, A.C. A nonlinear Klein-Gordon equation. *American Journal of Physics*, 1969, vol. 37, pp. 52–61.
 29. Gaeta, G. Solitons in the Yakushevich model of DNA beyond the contact approximation. *Physical Review E*, 2006, vol. 74, p. 021921. DOI: 10.1103/PhysRevE.74.021921
 30. Yakushevich, L.V., Krasnobaeva, L.A. Forced Oscillations of DNA Bases. *Biophysics*, 2016, vol. 61, iss. 2, pp. 241–250.
 31. Dzhimak, S.S., Drobotenko, M.I., Basov, A.A., Svidlov, A.A., Baryshev, M.G. Matematicheskoe modelirovanie uche [Mathematical modeling of accounting for open states depending on the $^2\text{H}/^1\text{H}$ ratio in a double-stranded DNA molecule]. *Matematicheskaya biologiya i bioinformatika* [Mathematical Biology and Bioinformatics], 2019, vol. 14, iss. 2, pp. 612–624. DOI: 10.17537/2019.14.612 (In Russian)
 32. Drobotenko, M.I., Dzhimak, S.S., Svidlov, A.A., Basov, A.A., Lyasota, O.M., Baryshev, M.G. Matematicheskaya model' dvukhtsepochechnoy molekuly DNK s uchetom otkrytykh sostoyaniy [Mathematical model of a double-stranded DNA molecule taking into account open states]. *Biofizika* [Biophysics], 2018, vol. 63, no. 2, pp. 258–264.
 33. Yakushevich, L. On the mechanical analogue of DNA. *Journal of Biological Physics*, 2017, vol. 43, iss. 1, p. 113–125. DOI: 10.1007/s10867-016-9437-0
 34. Dzhimak, S.S., Svidlov, A.A., Baryshev, M.G., Drobotenko, M.I., Elkina, A.A. *Raschet veroyatnosti vzniknoveniya puzyr'kov denaturatsii v molekule DNK* [Calculation of the probability of the appearance of bubbles of denaturation in the DNA molecule]. Svidetel'stvo o gosudarstvennoy registratsii programmy EVM № 2021618296 [Certificate of state registration of the computer program No. 2021618296. Published: 25.05.2021.]. Published: 25.05.2021. (In Russian)

© Елкина А. А., Малышко В. В., Герасименко Е. О., Литвинов Д. А., Голдобин И. Н., Джимаков С. С., 2021

Статья открытого доступа, распространяется по лицензии Creative Commons Attribution (CC BY) (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Статья поступила 23 сентября 2021 г.

Цитирование: Елкина А.А., Малышко В.В., Герасименко Е.О., Литвинов Д.А., Голдобин И.Н., Джимаков С.С. Исследование вероятности возникновения пузырьков денатурации при $^2\text{H}/^1\text{H}$ обмене в молекуле ДНК // Экологический вестник научных центров Черноморского экономического сотрудничества. 2021. Т. 18. № 3. С. 46–55. DOI 10.31429/vestnik-18-3-46-55

Citation: Elkina, A.A., Malysheko, V.V., Gerasimenko, E.O., Litvinov, D.A., Goldobin, I.N., Dzhimak, S.S. Investigation of the probability of occurrence of denaturation bubbles during $^2\text{H}/^1\text{H}$ exchange in a DNA molecule. *Ecological Bulletin of Research Centers of the Black Sea Economic Cooperation*, 2021, vol. 18, no. 3, pp. 46–55. (In Russian) DOI 10.31429/vestnik-18-3-46-55